

Trabalho de conclusão de Curso

**Células-tronco:
importância e perspectivas na odontologia**

Thaís RockenbachGobbi



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Acadêmica: Thaís Rockenbach Gobbi

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro

**CÉLULAS-TRONCO:
IMPORTÂNCIA E PERSPECTIVAS NA ODONTOLOGIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Odontologia da Universidade
Federal de Santa Catarina, como
requisito parcial para a obtenção do
Grau de Cirurgião-Dentista.

Florianópolis – SC

2014

Thaís Rockenbach Gobbi

**CÉLULAS-TRONCO:
IMPORTÂNCIA E PERSPECTIVAS NA ODONTOLOGIA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 24 de julho de 2014.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro
Orientadora

Dr^a. Ariadne Cristiane Cabral da Cruz
Membro

Me. Luciane Geanini Pena
Membro

Ao meu pai, que sempre foi e será meu herói, e um exemplo de que honestidade e dedicação podem te levar a grandes lugares. À minha mãe, que através de amor e apoio incondicionais me mantiveram saudável durante esse processo, e que sempre será minha parceira em todas as etapas da minha vida..

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais Carlos José Gobbi e Leoni Rockenbach Gobbi e ao meu irmão Thiago Rockenbach Gobbi pelo apoio e pela colaboração nessa trajetória, que com certeza não teria conseguido sem vocês.

À Prof^a Dr^a Mabel Mariela Rodríguez Cordeiro, por ser um exemplo de professora e pessoa, por toda a paciência, pelo convívio, pela confiança e por seus ensinamentos, indispensáveis para a confecção deste trabalho. Com certeza devo grande parte da minha formação a você.

Aos professores e funcionários do Curso de Odontologia da UFSC, por fornecerem uma formação digna e de qualidade, mesmo com algumas pedras no caminho.

Às amigas Ana Clara Loch Padilha e Ana Paula Haisi Klita pelo suporte técnico, moral e fraterno durante todo esse processo, e que juntamente com as amigas Camila Almeida Rosa, Camila Pereira Rigoni, Cristine Helena Cunha e Jaqueline Kleine Buckstegge, fazem parte das irmãs que eu escolhi e sou eternamente grata por estarem sempre ao meu lado.

Às amigas Fernanda Krug, Francielly Kons Junkes, Julia Dietrichkeit Pereira, Juliana Schmitt, Lara Dalri, Larissa Ladehoff, Luiza Dutra e Rafaela Dias, por constituírem a minha família em Florianópolis, obrigada por estarem sempre disponíveis e por todos os momentos que passamos juntas.

Agradeço a todos que, de alguma maneira, contribuíram com este trabalho e com a minha caminhada na UFSC.

“É mais fácil obter o que se deseja com um sorriso do que à ponta da espada.”

William Shakespeare

RESUMO

Não há dúvida acerca do extenso conhecimento da Odontologia no que se refere à patologia dentária e à sua reabilitação, utilizando materiais restauradores inertes e implantes sintéticos para realizar a substituição estrutural necessária. Entretanto, a maioria dessas estratégias está sendo questionada quanto à sua segurança, eficácia e longevidade. A cárie e a doença periodontal são agravos progressivos que, se não tratados adequadamente, podem levar à perda dentária. Embora seja uma condição frequente que não ameaça, diretamente, a vida do paciente, a ausência dentária tem sido o estímulo para a realização de pesquisas que buscam o desenvolvimento de terapias mais biológicas na Odontologia. A descoberta das células-tronco de origem dentária e progressos recentes na área da biologia celular e molecular têm levado a novas estratégias terapêuticas que visam à regeneração dos tecidos bucais que foram afetados por trauma ou doença. A Odontologia Regenerativa, nos últimos anos, tem investigado a potencialidade da aplicação das células-tronco e da engenharia tecidual com relação ao reparo e a regeneração de estruturas dentárias e, até mesmo, a substituição de um elemento dental completo. Esses avanços justificam a realização deste estudo cujo objetivo foi realizar uma revisão da literatura sobre o assunto células-tronco e o seu papel na Engenharia Tecidual, visando abordar sua importância e as perspectivas da aplicabilidade na Clínica Odontológica. Para que a Bioengenharia ocorra, é necessária a presença de uma tríade composta por células-tronco ou progenitoras, uma matriz que atue como arcabouço e proteínas sinalizadoras, chamadas de fatores de crescimento, como estímulo para a diferenciação celular. As células-tronco são o topo da linhagem hierárquica celular, pois são multipotentes, tem capacidade de auto-renovação e de diferenciação em tipos distintos de células e, por este motivo, constituem-se em uma parte crucial dessa tríade. Esta revisão da literatura permitiu perceber a mudança de paradigma que a Odontologia vem sofrendo nos últimos anos, passando de uma era sintética para uma mais biológica e preocupada com o resgate anátomo-funcional dos tecidos ou órgãos dentários. As células-tronco estão se tornando, inegavelmente, uma perspectiva futura de aplicação terapêutica na clínica odontológica.

Palavras-chave: Células-tronco; Engenharia Tecidual; Odontologia.

ABSTRACT

There is no doubt about the extensive knowledge in Dentistry regarding dental pathology and rehabilitation, using inert restorative materials and synthetic implants to perform dental structure substitution. However, most of these strategies have been questioned concerning their safety, effectiveness and longevity. Caries decay and periodontal disease are progressive diseases that, with no adequate treatment, may lead to tooth loss. Although the tooth loss is a common condition, which does not threaten patient's life, it has been acting as a stimulus to perform several researches looking for the development of therapies with more biological approaches in Dentistry. The discovery of stem cells of dental sources and the recent progresses in cell and molecular biology have led to new therapeutic strategies regarding the regeneration of oral tissues affected by trauma or disease. Since the last years, Regenerative Dentistry has investigated the potential of applying stem cell and tissue engineering approaches to repair and regenerate dental structures and, even, to substitute a whole tooth. These advances justify the present study that aimed to perform a literature review regarding stem cells and their role in Tissue Engineering, addressing their importance and perspective of applicability in the Dental Office. In order for Bioengineering to happen, it is necessary the presence of a triad formed by stem or progenitor cells, a matrix acting as a scaffold, and signaling proteins, called growth factors, as stimuli for cell differentiation. Stem cells are at the top in the hierarchical cell lineage, since they are multipotent, hold the ability of self-renewal and will proliferate and differentiate in distinct types of cells and, therefore, constitute a crucial part of the triad. This literature review allowed realizing the paradigm shift that is happening in Dentistry in the last years, changing from a synthetic era to a more biological new one, concerned with the anatomic-functional rescue of dental tissues and organs. Stem cells are becoming, undeniably, a prospect of future therapeutic application in Clinical Dentistry.

Keywords: Stem cells; Tissue Engineering; Dentistry

SUMÁRIO

1.Introdução	17
2.Objetivos	19
3.Metodologia.....	20
4.Revisão da literatura.....	21
5.Discussão	28
6.Conclusão	30
Referências	31

1. INTRODUÇÃO

A cárie e a doença periodontal são doenças progressivas que, se não tratadas adequadamente, podem levar à perda dentária. Essa perda, dependendo da localização, irá causar comprometimento funcional da mastigação, fonética e estética, assim como deficiências nutricionais, o que pode afetar a qualidade de vida do indivíduo (GEISSLER; BATES, 1984; GERRITSEN et al, 2010).

Não há dúvida acerca do extenso conhecimento da Odontologia no que se refere à patologia dentária e a sua reabilitação. Os tratamentos dos agravos e doenças da cavidade bucal utilizam materiais restauradores inertes e implantes sintéticos para realizar a substituição estrutural necessária. Entretanto, a maioria dessas estratégias vem sendo questionada sobre a segurança, eficácia e longevidade (BARTHOLD et al, 2000).

Embora seja uma condição comum e que não ameace, diretamente, a vida do paciente, a ausência dentária tem gerado muitas pesquisas para o desenvolvimento de tratamentos que podem melhorar a qualidade de vida do indivíduo (LLET al, 1998).

A descoberta das células-tronco de origem dentária e progressos recentes na área da biologia celular e molecular têm levado a novas estratégias terapêuticas que visam à regeneração dos tecidos bucais que foram afetados por trauma ou doença. A Engenharia Tecidual é multidisciplinar por natureza, unindo biologia, engenharia e ensaios clínicos, com a meta de gerar novos tecidos e órgãos. A Odontologia Regenerativa, nos últimos anos, tem investigado a potencialidade da aplicação das células-tronco e da engenharia tecidual no reparo e regeneração de estruturas dentárias. Em um futuro próximo, espera-se que a Odontologia Regenerativa tenha um lugar especial no dia-a-dia do cirurgião-dentista na prática clínica (CASAGRANDE et al, 2011).

Um exemplo de aplicação clínica seria em pacientes que possuem fenda alveolar e que requerem um planejamento ortodôntico e cirúrgico detalhado, pois dispõem de uma complexidade que dificulta a movimentação dentária. O tratamento costuma ser a cirurgia de enxerto ósseo alveolar secundário, mesmo sendo invasiva, tendo alto custo, apresentar os riscos inerentes à uma anestesia geral, entre outros fatores. A Associação Americana de Cirurgiões Ortopedistas sugere que seja estimulada e incentivada a pesquisa de substitutos aos enxertos ósseos convencionais, devido à excessiva procura de enxertias (ROCHA, 2011). Em um

estudo de 2010, Doan e colaboradores diferenciaram células-tronco embrionárias em cartilagem, que foram implantadas em defeitos ósseos cranianos produzidos artificialmente, e observaram que o grupo de animais que recebeu o tecido implantado teve uma resposta regenerativa muito mais rápida, em relação ao grupo controle.

Para que a Bioengenharia ocorra, é necessária a presença de uma tríade composta por células-tronco ou progenitoras, uma matriz que atue como arcabouço e proteínas sinalizadoras, chamadas de fatores de crescimento, como estímulo para a diferenciação celular (SOARESet al, 2007). As células-tronco são o topo da linhagem hierárquica celular, pois são multipotentes, possuem capacidade de auto-renovação e a habilidade de se diferenciarem em tipos distintos de células e, por este motivo, constituem-se em uma parte crucial dessa tríade (VAN DER KOOY; WEISS, 2000).

O rápido avanço e o conhecimento acumulado até o momento sobre células-tronco e biologia molecular na área odontológica, justificam a execução deste estudo que teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre células-tronco e o seu papel na Engenharia Tecidual, visando sua importância e as perspectivas de aplicabilidade na Clínica Odontológica.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar uma revisão da literatura sobre células-tronco e Engenharia Tecidual e as perspectivas de aplicabilidade na Odontologia.

2.2 Objetivos Específicos

Fornecer dados e informações atuais, como:

- 1) A importância das células-tronco;
- 2) Os tipos de células-tronco;
- 3) As fontes teciduais de células-tronco;
- 4) A aplicabilidade terapêutica dessas células; e
- 5) Perspectivas futuras do uso da Engenharia de tecidos dentários na Odontologia.

3. METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado por meio de um levantamento bibliográfico de artigos recentes, bem como de livros e artigos clássicos relacionados ao assunto células-tronco e suas aplicações na Odontologia.

Os artigos que foram selecionados para a presente revisão da literatura foram pesquisados nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO, bem como em outras ferramentas de busca, como o Google Acadêmico.

Foram utilizados os termos: célula-tronco, Odontologia; *stemcells*, *Dentistry*. Na análise das publicações, as informações foram agrupadas de modo a organizá-las, caracterizando os tipos de células-tronco e as aplicabilidades, assim como pesquisas laboratoriais.

A pesquisa inicial resultou em um total de 2.080 artigos. Foram selecionados para a análise os artigos mais relevantes, considerando o período de 2000 a 2013, incluindo pesquisas, revisões da literatura e casos clínicos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

Os dados necessários para a realização da revisão da literatura foram obtidos através da leitura dos artigos na íntegra e os dados levantados foram agrupados em categorias com o objetivo de sistematizar os achados.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 Células-Tronco

Células-tronco (CT) são células indiferenciadas, com a habilidade de auto-renovação e de gerar tipos celulares altamente especializados. Há dois tipos de células-tronco: embrionárias e adultas. As células-tronco embrionárias, obtidas a partir de embriões, são totipotentes ou pluripotentes, ou seja, possuem a capacidade de diferenciação em diversos tipos celulares. Já as células-tronco adultas são multipotentes ou unipotentes, residem em tecidos adultos e possuem uma limitação em sua diferenciação (ODORICO; KAUFMAN; THOMSON, 2001)

As células-tronco embrionárias são encontradas na massa celular interna do blastocisto durante os estágios iniciais do desenvolvimento embrionário (PERA; REUBINOFF; TROUNSON, 2000). O potencial auto-renovador e a habilidade ilimitada de produzir novos tecidos e órgãos tornam estas células uma ótima fonte celular para terapias regenerativas. Contudo, seu uso é discutível. Questões éticas e legais têm prejudicado seu emprego em pesquisas laboratoriais e clínicas, assim como a sua instabilidade genética, a obrigatoriedade de sua transplantação para hospedeiros imunocomprometidos, o risco de formação de teratocarcinomas e de contaminação através do seu co-cultivo com fibroblastos de ratos (ODORICO; KAUFMAN; THOMSON, 2001; GARDNER, 2002).

Auto-renovação também é uma característica das células-tronco adultas. A multipotência dessas células faz com que tenham uma capacidade mais limitada em diferenciarem-se em outros tipos celulares do que as pluripotenciadas embrionárias. Mesmo assim, diferenciam-se em células dos tecidos adiposo, ósseo, cartilaginoso e muscular, demonstrando sua alta plasticidade. Células-tronco adultas apresentam a grande vantagem de ser a fonte para transplantes autógenos, reduzindo os riscos de rejeição imune e, também, serem obtidas de indivíduos em qualquer estágio de vida. A medula óssea é a fonte mais estudada deste tipo de células (HARADA et al, 2002; CASAGRANDE et al, 2011). Acredita-se que há um grande reservatório de células indiferenciadas no corpo humano capazes de osteogênese durante toda a vida. A formação óssea acontece no organismo durante o desenvolvimento embrionário, crescimento, remodelamento e no reparo de fraturas. (AUBIN, 1998).

4.2 Células-tronco na Medicina

Originado ao fim do século XIX, o conceito de células-tronco surgiu como um postulado teórico após ser observada a habilidade de certos tecidos de se autorrenovarem durante a vida de um organismo (BIANCO, 2008). As células-tronco embrionárias foram primeiramente identificadas por Becker, McCulloch e Till em 1963, mas somente em 1998 James Thomson e sua equipe conseguiram isolar e realizar culturas das células provenientes de um blastocisto humano (BECKER; MCCULLOCH; TILL, 1963; THOMSON, 1998).

A partir de uma fonte tecidual adulta, o tecido hematopoiético foi o primeiro a permitir o estabelecimento de culturas de células-tronco adultas em laboratório, onde a identificação de marcadores lineares e a facilidade de desagregar tecidos hematopoiéticos, como a medula óssea, tornaram possível o isolamento e a purificação desse tipo celular indiferenciado (YEUNG, 2009).

O correto desempenho dos órgãos e tecidos do corpo humano depende de processos regenerativos que mantenham a homeostase tecidual e a substituição de células alteradas ou danificadas. Em muitos tecidos, o potencial regenerativo é determinado pela presença e pela função das células-tronco, que respondem a estímulos externos para produzir e substituírem células quando necessário. O entendimento de como é a manutenção e regulação desses precursores não-especializados é fundamental para o estudo da biologia tecidual. Esse conhecimento também tem implicações práticas, visto que o potencial regenerativo desses tecidos pode ser explorado terapêuticamente, por transplante para preencher a reserva de células-tronco, por manipulação endógena para impulsionar o reparo das células já presentes nos tecidos, ou por estudo *in vitro* do processo de desenvolvimento de doenças, fornecendo outras formas de identificação de mecanismos patológicos e possibilitando o teste da eficácia de fármacos recém-desenvolvidos (WAGERS, 2012).

A medicina vem pesquisando e procurando novas alternativas de tratamento para doenças, assim como novas formas de prevenção. Tendo em vista um futuro próximo, a reconstrução cirúrgica de qualquer tecido necessitará de células reparativas de um arcabouço apropriado para introduzir as células na região bem como para dar suporte aos tecidos biosintéticos específicos. Ainda, será preciso que

fatores de crescimento e citocinas interajam com as células para reformar o tecido (CAPLAN; BRUDER, 2001).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), estima que a *Diabetes mellitus* é uma doença que afetará cerca de 380 milhões de pessoas até 2025. Cerca de 5% das mortes mundiais serão decorrentes dela, e projeta-se que esta porcentagem aumentará para 50% em 10 anos. Nos dois tipos existentes de diabetes, o controle inadequado da glicose no sangue leva a complicações micro e macrovasculares, responsáveis pela alta mortalidade observada nesta doença.

A maioria das pesquisas a respeito da cura da *Diabetes mellitus*, seguem um protocolo de transplante de ilhas pancreáticas, que vem sendo atualizado com o avanço dos estudos com as células-tronco, e empregando novos métodos de diferenciação das células-tronco adultas pancreáticas e não pancreáticas, para alcançar, em um futuro próximo, novas formas de tratamento dos sintomas e, quem sabe, a cura da doença (MCCALL, 2010).

Novos paradigmas também ocorrem para a Doença de Alzheimer, que é um transtorno cerebral neurodegenerativo progressivo que gera um declínio gradual na memória de um indivíduo e na habilidade de comunicação e da rotina diária. No período da doença, a memória é afetada precocemente pela disfunção neuronal e morte celular no hipocampo e outras estruturas temporais mediais (ARENDT, 2009). O uso das células-tronco pluripotentes induzidas na pesquisa do tratamento da doença de Alzheimer está muito perto de descobrir novas percepções na patogênese da doença, e auxiliar na descoberta de novas drogas para o tratamento e a prevenção. Outro fator importante, de acordo com Ooi *et al* de 2013, é que, caso haja variações da doença, o tratamento possivelmente será individualizado, seguindo o comportamento celular de cada doente (OOI *et al*, 2013).

Apesar de ainda não existirem tratamentos aprovados usando células-tronco embrionárias, o uso das adultas têm se tornado mais comum na prática médica. Mundialmente, somente o uso de células-tronco adultas hematopoiéticas foi aprovado. O transplante de medula óssea emprega a remoção de células-tronco hematopoiéticas do doador para tratar, com sucesso, leucemia e outras condições malignas hematológicas (MCCALL, 2010). Este sucesso do tratamento tem levado pesquisadores a explorar outros usos, incluindo o tratamento de acidentes vasculares cerebrais (HAAS; WEIDNER; WINKLER, 2005), cegueira

(ADLER, 2008) e infarto agudo do miocárdio (MEYER; WOLLERT; DREXLER, 2007).

4.3 Células-tronco de origem dentária

Quando há necrose de dentes permanentes, o tratamento de canal é a terapia de escolha, na maioria dos casos. Nos dentes com rizogênese completa, a taxa de sucesso do tratamento endodôntico é relativamente alta, diferente de dentes com a rizogênese incompleta, onde o selamento apical é difícil de obter, levando a um insucesso em longo prazo. Um problema frequente em dentes com rizogênese incompleta endodonticamente tratados é a fratura radicular cervical (CVEK, 1992). Nör (2006) propôs que uma provável razão para essas fraturas é a interrupção da deposição da dentina ao longo da raiz em formação pela necrose pulpar, resultando em paredes laterais do conduto radicular finas e frágeis. Foi proposto também, que a engenharia de uma nova polpa dental pode completar a formação da raiz nesse tipo de dente, levando a uma melhora do prognóstico.

Há duas propostas na Engenharia tecidual de polpa dentária: uma segundo Trope (2010) onde células hospedeiras periapicais são induzidas a migrarem para o interior do canal e diferenciarem em um tecido vascularizado; e outra onde células-tronco são transplantadas para o canal radicular e a diferenciação ocorre em uma nova polpa dental (CORDEIRO et al, 2008; HUANG et al, 2010). A regeneração do tecido pulpar, nos dois casos, envolve uma grande participação das células-tronco (CASAGRANDE, 2011).

O rápido progresso realizado por pesquisas com células-tronco nos últimos dez anos, têm permitido aos cientistas imaginar estratégias alternativas e inovadoras para o reparo dentário. Células-tronco oferecem um grande potencial para a homeostasia dentária, para o reparo e para a regeneração. A manipulação das células-tronco de origem dentária *in situ* e a expansão *ex vivo*, por meio de moléculas sinalizadoras específicas, é capaz de fornecer resultados impressionantes (MITSIADES et al, 2011).

O complexo dentino-pulpar, a fim de se defender de agressões, forma uma camada de dentina chamada de terciária, decorrente do seu papel regenerativo natural. Os odontoblastos, células produtoras de dentina, podem sobreviver a injúrias leves, como atrição e os estágios iniciais de cárie, e secretar uma matriz de dentina reacionária. Entretanto, traumas de maior intensidade, como cáries

avanzadas ou procedimentos restauradores, podem levar à morte do odontoblasto pré-existente (SMITH et al, 1995; ARANA-CHAVEZ e MASSA, 2004). Em resposta a estímulos na interface dentina-polpa, novos odontoblastos são recrutados e diferenciados no sítio do dano para sintetizar uma dentina reparadora. Essa dentina cria uma "ponte" de tecido mineralizado imediatamente abaixo do tecido amplamente afetado, para preservar a vitalidade pulpar (SLOAN; WADDINGTON, 2009).

Um grande número de estudos tem apontado que a polpa dentária contenha vários nichos de células-tronco em potencial, que podem ter relevância em mediar a formação de dentina reparadora (SLOAN; WADDINGTON, 2009). A polpa dentária está entre os tecidos mais ricos em células-tronco mesenquimais, as quais têm enorme potencial de aplicação na Engenharia Tecidual. Isso se deve à multipotência e à alta taxa de proliferação das células-tronco da polpa dentária, atribuindo à polpa uma importância como fonte de células-tronco mesenquimais para o uso em reparação tecidual (CASAGRANDE et al, 2011).

4.4 Células-tronco na Odontologia

De uma forma geral, os tecidos dentais possuem uma capacidade restrita de regeneração, o que explica a grande demanda nas áreas restauradoras e protéticas da odontologia. No entanto, pesquisas recentes com células-tronco e engenharia tecidual apresentaram progressos em novas perspectivas de uso na prática clínica odontológica (THESLEFF, TUMMERS; 2003).

As descobertas nas áreas de engenharia tecidual e biologia molecular ampliaram as possibilidades de desenvolvimento de novas terapias biológicas como preenchimento da cavidade pulpar, e novos métodos para tratamento da raiz do dente e das doenças periodontais (NAKASHIMA et al, 2003).

No tratamento de canal, pesquisadores têm estudado a formação de uma ponte de dentina, como resultado da proliferação e do recrutamento de células-tronco indiferenciadas em resposta ao estímulo provocado por hidróxido de cálcio. Esta estratégia de tratamento vem sendo usada há muitos anos em Endodontia. Uma vez organizadas e diferenciadas, as células sintetizam a matriz extracelular, que será mineralizada. Estudos em ratos mostraram moléculas bioativas presentes

na matriz extracelular induzindo a formação da ponte de dentina ou, então, uma grande área mineralizada na polpa coronária (GOLDBERG, SMITH, 2004).

Batouli et al, em 2003 demonstraram a capacidade das células-tronco provenientes da polpa dental de ratos de formar um complexo semelhante à polpa, quando as mesmas foram transplantadas em ratos imunocomprometidos. Após 16 semanas, o tecido semelhante à polpa apresentou um tecido conjuntivo fibroso, vasos sanguíneos e odontoblastos associados com dentina recém-formada, indicando a possibilidade da utilização dessas células-tronco no reparo de estruturas dentais lesionadas (BATOULI et al., 2003).

Um dos fatores limitantes para o sucesso da engenharia tecidual na área odontológica é a viabilidade de uma rede de vascularização rápida e efetiva para fornecer nutrientes às células e manutenção do tecido recém-criado. Cordeiro et al., em 2008, investigaram a possibilidade de criar, com a engenharia tecidual, um tecido semelhante à polpa, funcional e vascularizado. Arcabouços biodegradáveis foram preparados dentro da cavidade pulpar de fatias de dentes, e foram semeados com diferentes tipos de células humanas e implantados em camundongos imunodeficientes. O tecido resultante apresentou celularidade, morfologia e expressão gênica semelhante à polpa dental com vasos sanguíneos funcionais (CORDEIRO et al, 2008).

A busca por formação de estruturas dentais complexas ainda é grande. O estudo de Young et al. (2002) foi bem sucedido em formar uma estrutura dental complexa pela primeira vez usando terceiros molares de origem suína para obter uma mistura heterogênea de epitélio do esmalte dental e células mesenquimais da polpa. Arcabouços em formato de dente foram criados usando polímeros biodegradáveis, onde foram semeadas misturas celulares envolvidas em *omentum*, um material rico em vasos sanguíneos para fornecer nutrientes e oxigênio aos tecidos dentais em desenvolvimento. Em seguida, houve a implantação cirúrgica do complexo em um rato hospedeiro. Após 30 semanas, estruturas semelhantes a dentes foram visíveis dentro dos arcabouços. Os formatos e a organização teciduais lembravam as coroas de dentes naturais. Foi possível reconhecer a presença de dentina, odontoblastos, uma câmara pulpar bem definida, bainha epitelial de Hertwig, bainha de cementoblastos e um órgão de esmalte morfolologicamente correto que continha esmalte totalmente formado. No entanto, os dentes encontrados eram

de proporções pequenas e não se adequavam ao tamanho e ao formato do arcabouço biodegradável (YOUNG et al, 2002; SHARPE, YOUNG, 2005).

Na busca para encontrar um complexo esmalte-dentina-polpa que formasse um dente completo, pesquisadores produziram em laboratório uma estrutura semelhante ao esmalte, com um alinhamento de superfícies de cristais de fluorapatita, que mostraram possuir uma boa compatibilidade com as células-tronco da polpa(WANG et al, 2012). Isso pode significar um grande avanço na odontologia, tanto no estudo da formação de um órgão dental completo, assim como novos biomateriais para serem usados na prática clínica (LIU et al, 2011).

5. DISCUSSÃO

Tendo em vista a importância das pesquisas com células-tronco, que podem ser o caminho da medicina moderna, onde novas terapias e mecanismos de prevenção podem ser desenvolvidos, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão de literatura, levantando pontos sobre a importância das células-tronco na medicina e na odontologia assim como perspectivas do uso da Engenharia Tecidual na Odontologia.

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, LILACS, SciELO e Google Acadêmico, utilizando as palavras-chave células-tronco e odontologia e *stemcells* e *dentistry*. Os artigos analisados incluíram o período do ano 2000 até 2013.

A literatura apresentou que as CT podem ser de origem embrionária ou provenientes dos tecidos adultos, sendo que a capacidade de diferenciação das células do embrião é superior à das células-tronco adultas, ou seja, conseguem se diferenciar em mais tipos diferentes de células maduras, enquanto que, nas adultas, essa capacidade é limitada.

Apesar das células-tronco embrionárias oferecerem propriedades mais vantajosas do que as adultas, no que se diz a respeito ao potencial de regeneração, seu uso ainda é muito discutido no âmbito da bioética e da biossegurança. Há diversas discussões políticas, religiosas e culturais a respeito do uso de embriões para a pesquisa. Na lei brasileira, o debate sobre o uso das células-tronco embrionárias se tornou mais intenso principalmente após a aprovação, em março de 2005, da Lei da Biossegurança que, entre outros temas, permite o uso de células-tronco embrionárias para fins terapêuticos e de pesquisas. Para isso, foi autorizado o uso de embriões excedentes resultantes da técnica de reprodução assistida, inviáveis ou que estejam congelados há mais de três anos, com o consentimento dos genitores.

Apesar da muita controvérsia a respeito das células-tronco, não há dúvidas da sua importância na evolução do conhecimento das patologias assim como no desenvolvimento de novas formas terapêuticas, tanto na medicina como na odontologia.

O tratamento de canal convencional está passando por uma fase de modificação, pois através do descobrimento das células-tronco e do avanço no conhecimento da biologia molecular, estão surgindo novas propostas terapêuticas que orientam o potencial regenerativo do tecido remanescente, garantindo a biocompatibilidade e necessitando de menos materiais sintéticos no tratamento endodôntico.

Sob essa perspectiva, as células-tronco possuem um papel fundamental na regeneração tecidual. Essas células juntamente com a um arcabouço e moléculas indutoras do crescimento e da diferenciação celular, participam da restauração morfofisiológica de um tecido ausente. A regeneração tecidual é um campo muito importante na medicina e na odontologia, para fornecer ao paciente estruturas que foram perdidas por trauma, por doenças degenerativas ou infecciosas ou pelo processo de senilidade ou, ainda, para restaurar estruturas com alterações de desenvolvimento, como nos casos de fissura labiopalatina.

Um dente é um órgão composto por tecidos variados que estão conectados uns aos outros de maneiras diferentes, formando um conjunto complexo, principalmente no que diz respeito à vascularização e à inervação. Tais características dificultam o desenvolvimento de um germe dentário inteiro, que poderia representar uma opção de origem biológica para o atual implante dentário. Buscando outro caminho, pesquisadores realizam a engenharia de tecidos isolados, na tentativa de facilitar a substituição tecidual e o desenvolvimento do órgão dental. Embora a criação de novos tecidos pela Engenharia Tecidual já seja uma realidade no laboratório, ainda existe a dificuldade de integração do novo tecido após transplante, que deve ser mediada por neovascularização e anastomose dos vasos sanguíneos com o hospedeiro. Isto deve estar associado a um processo de inervação que permita o controle das funções autonômicas, de modo a garantir a correta fisiologia do tecido neoformado. Os trabalhos de Cordeiro et al. (2008) e Sakai et al. (2011) mostram que é possível haver diferenciação das células-tronco de origem pulpar em células endoteliais, organização das mesmas em novos vasos sanguíneos e anastomose com a vasculatura do hospedeiro na estratégia de engenharia de tecido pulpar. Entretanto, ainda resta avaliar a possibilidade de inervação nociceptiva e autonômica do tecido neoformado.

6. CONCLUSÃO

Esta revisão da literatura permitiu perceber a mudança de paradigma ou enfoque terapêutico que a Odontologia vem sofrendo nos últimos anos, passando de uma era sintética para uma mais biológica e preocupada com o resgate morfofisiológico dos tecidos ou órgãos dentários perdidos ou lesados.

As células-tronco estão se tornando, inegavelmente, uma perspectiva futura de aplicação terapêutica na clínica odontológica.

REFERÊNCIAS

ADLER, R. Curing blindness with stem cells: hope, reality, and challenges. In: **Recent Advances in Retinal Degeneration**. Springer New York, p. 3-20, 2008.

ARANA-CHAVEZ, V. E.; MASSA, L. F. Odontoblasts: the cells forming and maintaining dentine. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 36, n. 8, p. 1367-1373, 2004.

ARENT, T. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. **Actaneuropathologica** 118.1: p. 167-179, 2009.

AUBIN, J. E. Bone stem cells. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 72, n. S30–31, p. 73-82, 1998.

BARTOLD, P. et al. Tissue engineering: a new paradigm for periodontal regeneration based on molecular and cell biology. **Periodontology**, v. 24, p. 253–269, 2000.

BATOULI, S. et al. Comparison of stem-cell-mediated osteogenesis and dentinogenesis. **Journal of Dental Research**, v. 82, n. 12, p. 976-981, 2003.

BECKER, A J. et al. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. 1963.

BIANCO, P; ROBEY, P; SIMMONS, P. J. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. **Cellstemcell**, v. 2, n. 4, p. 313-319, 2008.

Brasil. **Lei n.11.105 de 24/03/2005** Regulamenta os incisos II, IV e V do § 1o do art. 225 da Constituição Federal, estabelece normas de segurança e mecanismos de fiscalização de atividades que envolvam organismos geneticamente modificados - OGM e seus derivados, cria o Conselho Nacional de Biossegurança - CNBS,. Disponível em: <http://www.cremesp.org.br/>. Acesso em: 10 fev. 2014

CAPLAN, A. I.; BRUDER, S. P. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. **Trends in molecular medicine**, v. 7, n. 6, p. 259-264, 2001.

CASAGRANDE, L. et al. Dental pulp stem cells in regenerative dentistry. **Odontology**, v. 99, n. 1, p. 1-7, 2011.

CORDEIRO, M. M. et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. **Journal of Endodontics**, v. 34, n. 8, p. 962-969, 2008.

CVEK, M. Prognosis of luxated non- vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta- percha. A retrospective clinical study. **Dental Traumatology**, v. 8, n. 2, p. 45-55, 1992.

DOAN, L. et al. Engineered cartilage heals skull defects. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 137, n. 2, p. 162. e1-162. e9, 2010.

GARDNER, R. L. Stem cells: potency, plasticity and public perception. **Journal of Anatomy**, v. 200, n. 3, p. 277-282, 2002.

GEISSLER, C. A.; BATES, J. F. The nutritional effects of tooth loss. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 39, n. 3, p. 478-489, 1984.

GERRITSEN, A.E. et al. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. **Health and Quality of Life Outcomes** v8, p.126, 2010.

GOLDBERG, M. and SMITH, A. J. Cells and extracellular matrices of dentin and pulp: a biological basis for repair and tissue engineering. **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine** v. 15, n. 1, p. 13-27, 2004.

HAAS, S; WEIDNER, N; WINKLER, J. Adult stem cell therapy in stroke. **Current opinion in neurology**, v. 18, n. 1, p. 59-64, 2005.

HARADA, H. et al. Epithelial stem cells in teeth. **Odontology**, v. 90, n. 1, p. 0001-0006, 2002.

HUANG, G. T.-J. et al. Stem/progenitor cell-mediated de novo regeneration of dental pulp with newly deposited continuous layer of dentin in an in vivo model. **Tissue Engineering Part A**, v. 16, n. 2, p. 605-615, 2009.

LI, H.; et al. Growth hormone and insulin-like growth factor I induce bone morphogenetic proteins 2 and 4: a mediator role in bone and tooth formation? **Endocrinology**, Chevy Chase, v. 139, n. 9, p. 3855-3862, 1998.

LIU, J., et al. Adhesion and growth of dental pulp stem cells on enamel-like fluorapatite surfaces. **Journal of Biomedical Materials Research Part A** v. 96.3, p. 528-534, 2011.

MCCALL, M. et al. Are stem cells a cure for diabetes? **Clinical Science**, v. 118, p. 87-97, 2010.

MEYER, G. P.; WOLLERT, K. C.; DREXLER, H. The role of stem cells in the post-MI patient. **Current heart failure reports**, v. 4, n. 4, p. 198-203, 2007.

MITSIADIS, T. A. et al. Dental pulp stem cells, niches, and notch signaling in tooth injury. **Advances in Dental Research**, v. 23, n. 3, p. 275-279, 2011.

NAKASHIMA, M. et al. Induction of reparative dentin formation by ultrasound-mediated gene delivery of growth/differentiation factor 11. **Human gene therapy** v. 14, n. 6, p. 591-597, 2003.

NÖR, J. E. Buonocore Memorial Lecture: Tooth Regeneration in Operative Dentistry. **Operative Dentistry**, v. 31, n. 6, p. 633-642, 2006.

ODORICO, J. S.; KAUFMAN, D. S.; THOMSON, J. A. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. **Stem Cells**, v. 19, n. 3, p. 193-204, 2001.

OOI, L., et al. Induced pluripotent stem cells as tools for disease modelling and drug discovery in Alzheimer's disease. **Journal of Neural Transmission** v. 120.1, p. 103-111, 2013.

PERA, M. F.; REUBINOFF, B.; TROUNSON, A. Human embryonic stem cells. **Journal of Cell Science**, v. 113, n. 1, p. 5-10, 2000.

ROCHA, R. Fronteiras terapêuticas em expansão: engenharia de tecidos e células-tronco. **Dental Press J Orthod**. Sept-Oct;16(5), p 17-9, 2011.

SAKAI, V. T. et al. Tooth slice/scaffold model of dental pulp tissue engineering. **Advances in Dental Research**, v. 23, n. 3, p. 325-332, 2011.

SHARPE, P. T., YOUNG, C. S. Test-tube teeth. **Scientific American**. v. 293, n. 2, p. 34-41, 2005.

SLOAN, A. J.; WADDINGTON, R. J. Dental pulp stem cells: what, where, how?. **International Journal of Paediatric Dentistry**, v. 19, n. 1, p. 61-70, 2009.

SMITH, A. J. et al. Reactionary dentinogenesis. **The International Journal of Developmental Biology**, v. 39, n. 1, p. 273, 1995.

SOARES, A. P. et al. Células-tronco em Odontologia. **R Dental Press OrtodonOrtop Facial**, v. 12, n. 1, p. 33-40, 2007.

THESLEFF, I.; TUMMERS, M. Stem cells and tissue engineering: prospects for regenerating tissues in dental practice. **Medical Principles and Practice** v. 12, n. Supl. 1, p. 43-50, 2003.

THOMSON, J. A. et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. **Science**, v. 282, n. 5391, p. 1145-1147, 1998.

TROPE, M. Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. **Dental Clinics of North America**, v. 54, n. 2, p. 313, 2010.

VAN DER KOOY, D.; WEISS, S. Why stem cells? **Science**, v. 287, n. 5457, p. 1439-1441, 2000.

WAGERS, A. J. The stem cell niche in regenerative medicine. **Cell Stem Cell**, v. 10, n. 4, p. 362-369, 2012.

WANG, X., et al. In vitro differentiation and mineralization of dental pulp stem cells on enamel-like fluorapatite surfaces. **Tissue Engineering Part C: Methods** v. 18.11, p. 821-830, 2012.

YEUNG, J; SO, C. W. E. Identification and characterization of hematopoietic stem and progenitor cell populations in mouse bone marrow by flow cytometry. In: **Leukemia**. Humana Press, p. 301-315, 2009.

YOUNG, C. S., et al. Tissue engineering of complex tooth structures on biodegradable polymer scaffolds. **Journal of dental research** v.81, n.10, p. 695-700, 2002.